Ueber die
Behandlung der männlichen Gonorrhoe
mit
Antiparasiticis, speziell mit Argonin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theodor Ostertag
aus Hausen (Württemberg).

München, 1898.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Ueber die

Behandlung der männlichen Gonorrhoe

mit

Antiparasiticis, speziell mit Argonin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theodor Ostertag
aus Hausen (Württemberg).

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

München, 1898.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Referent: **Herr Geheimrat Prof. Dr. von Ziemssen.**

Die Entdeckung des Gonococcus hat nicht nur Licht gebracht in das Dunkel, welches über die Ursache des Trippers herrschte, sondern hat auch der Behandlung desselben ein neues Ziel gesteckt. Es konnte sich in der Zukunft nicht mehr darum handeln, nur symptomatisch vorzugehen; man musste Mittel suchen, die dem erkannten Uebelthäter die Existenz unmöglich machte. Zunächst war allerdings nicht viel von einem Umschwung in der Therapie zu bemerken. Nur wenige Dermatologen, an ihrer Spitze der Entdecker des Gonococcus selbst, versuchten es, direkt den Feind anzugreifen; die Mehrzahl der Praktiker fuhr fort, wie bisher teils diätetisch, teils antiphlogistisch, teils adstringierend zu wirken. Denn noch hatte der Gonococcus nicht die allgemeine Anerkennung gefunden. Neun Jahre nach Neissers Fund schreibt I. Neumann in seinem „Lehrbuch der venerischen Krankheiten und der Syphilis“ (Wien 1888): Die Frage nach der Krankheit des Trippervirus kann durch die Gonococcentheorie noch immer nicht als beantwortet erklärt werden und wir müssen diesen Mikroorganismen die Konkurrenz bei der Beurteilung der Kontagiosität einer Tripperform noch immer verwehren“.

Unter solchen Umständen konnte von einem allgemeinen Vorgehen gegen die Gonococcen keine Rede sein. Es fehlten noch einwandfreie Impfversuche mit

Reinkulturen. Erst nachdem diese zu Anfang der neunziger Jahre gelungen waren, verschwanden die Bedenken gegen Neisser, und jetzt erst werden die bisher gegen den blennorrhoischen Prozess angewandten Medikamente auf ihre, die Gonococcen beeinträchtigende, Wirkung hin geprüft und neue, diese Wirkung besitzende Mittel mit allen Kräften gesucht. Man sieht heutzutage in der möglichst raschen Vernichtung des Gonococcus das Ziel der Therapie. Dasselbe wird nicht mehr bestritten und allgemein zu erreichen gesucht durch Applikation antiseptischer Lösungen auf die infizierte Schleimhaut. Um so mehr muss es auffallen, wenn Finger in der neuesten Auflage seines Buches: Die Syphilis und die venerischen Krankheiten, Leipzig-Wien 1896, bei Besprechung der Gonorrhoe die Notwendigkeit eines baktericiden Verfahrens gar nicht betont. Er will die akute Urethritis des Mannes im Anfang des Prozesses nur diätetisch und symptomatisch behandelt wissen. Sind die entzündlichen Erscheinungen nicht sehr akut und stürmisch, so gibt er auch schon in den ersten 14 Tagen Balsamica, und wenn dann die ersten 2 bis 3 Wochen vorüber sind, auch die entzündlichen und subjektiven Symptome abgenommen haben, geht er über zur Injektion von Adstringentien. Er empfiehlt zu diesem Zwecke das Ichthyol, Kalium hypermang., Acid. carbol, Argentum nitric., Cuprum sulfur., Alumen crud., Bismuth. subnitr. Das sind lauter Mittel, die zugleich Antiseptica sind. Aber Finger gibt sie in solcher Verdünnung, dass ihre antibakterielle Wirkung nur sehr gering sein kann. Er verlangt auch eine solche nicht von ihnen, verzichtet ganz auf ein antibakterielles

Verfahren, greift also gerade in den ersten 3 Wochen der Erkrankung, das heisst in der Zeit, wo der Gonococcus seine Macht am meisten entfaltet, denselben nicht an. Auch bei Behandlung der chronischen Blennorrhoe rät Finger nicht zu einer direkten Bekämpfung der Infektionserreger.

In einem Artikel der Wiener medizinischen Wochenschrift (1896 Nr. 34 ff.), welcher seiner Monographie über die Blennorrhöe der Sexualorgane entnommen ist, verficht Finger im grossen Ganzen den gleichen Standpunkt und spricht seine Abneigung gegen eine mit Beginn des Trippers einsetzende antiparasitäre Therapie aus. Als „einzige Methode, die wir heute üben sollen", empfiehlt er „die örtlich symptomatische und kurative", während er vor einer Behandlungsweise warnt, die, beherrscht von dem Drang, dem bekannten Virus zu Leib zu gehen, ihr Augenmerk nur auf dieses richtet.

Es müssen gewichtige Gründe sein, die Finger veranlassen, gegen den Strom zu schwimmen und der heute bestehenden Neigung zu einer antiparasitären Therapie Opposition zu machen. Er hat diese Gründe an den oben genannten Stellen, sowie in einem Artikel über die Prostatitis blennorrhoica (Wiener mediz. Wochenschr. 1895 Nr. 18 ff.) dargelegt. Ich versuche, sie hier zusammenzustellen.

Vor allem, sagt Finger, wirken frühzeitige Injektionen der gebräuchlichen Flüssigkeiten in sehr vielen Fällen direkt schädigend auf den Heilungsprozess, indem sie die Entzündung steigern, das Gewebe der Harnröhre lädieren. Allerdings macht er diesen Vorwurf einigen der neuesten Injektionsmittel, wie dem

Ichthyol, dem später zu besprechenden Argonin und teilweise auch dem Argentamin, nicht. Aber sie sowohl, wie die andern angewandten Antiparasitica haben nach seiner Erfahrung den Fehler, nicht tief genug in die Harnröhrenschleimhaut einzudringen, namentlich nicht in die Morgagnischen Taschen und Littréschen Drüsen, vermögen also den Feind nicht in diesen seinen verborgenen Schlupfwinkeln zu fassen, geben daher nicht die Garantieen eines vollständigen Sieges über denselben. Sie können selbst dann nicht viel ausrichten, wenn sie sehr frühzeitig injiziert werden, da die Gonococcen schon wenige Tage nach der Infektion längst nicht mehr nur im Epithel der Schleimhaut sitzen, sondern bis in die untersten Schichten derselben vorgedrungen sind. Finger stützt diese Behauptung teils auf eigene Untersuchungen, teils auf diejenigen v. Crippas (Wiener medic. Presse 1893, 1894). Ferner soll überhaupt das Ziel der antibakteriellen Therapie zu wenig umfassend sein. Sie gehe von der Voraussetzung aus: cessante causa cessat effectus, und vergesse über dem Gonococcus zu sehr den gonorrhoischen Prozess. Wohl ist, sagt Finger, der Gonococcus das ätiologische Moment, aber in der Therapie ist das durch ihn bedingte Symptomenbild massgebend, das durchaus nicht immer mit dem Gonococcus schwindet.

Der Verlauf werde höchstens ein subakuter. Aber gerade diesen Erfolg hält Finger für zweifelhaft, da es dann oft schwer sei, den Patienten zu überzeugen, dass strenge Einhaltung von Hygiene, Diät und Therapie unbedingt nötig wäre.

Fingers letztes Bedenken gegen die energische

Bekämpfung der Infektionserreger hängt zusammen mit seiner Anschauung über das Wesen der Entzündung. Es lautet folgendermassen: Eiterkörperchen und Eiterserum sind die Waffen der Natur gegen die Koccen. Wird der Verlauf der Gonorrhoe nicht durch schädigende Momente beeinflusst, dann ist die sero- und leuko-taktische Wirkung der Gonococcen zur Ausheilung des Prozesses genügend. Eiterung und Entzündung sieht Finger als heilsame, zur Heilung der Affektion notwendige, Vorgänge an und zwar glaubt er, dass die Wirkung dieser Vorgänge nicht so sehr auf besondern baktericiden Eigenschaften des Eiters als vielmehr auf einem rein mechanischen Effekt desselben beruhe. Die Natur würde demnach eine akute Gonorrhoe einfach dadurch zur Heilung bringen, dass sie die Gonococcen durch den Eiterstrom hinausschafft. Nimmt man dazu, dass die Leistungen der Antiparasitica im Kampf mit dem Gonococcus nach Fingers Meinung nur sehr unvollkommen sind, so kann man nichts anderes zwischen den Zeilen lesen, als dass er diese Mittel an dieser Stelle für vollständig überflüssig erachtet. Geradezu unrichtig aber müsste die Injektion solcher Flüssigkeiten im akuten Stadium sein, die nicht nur auf die Bakterien, sondern auch auf die Eitersekretion hemmend wirkten, also zugleich Adstringentia sind, denn hiedurch würden auch die heilenden Bestrebungen der Natur gehemmt.

Was lässt sich nun gegen Finger vorbringen? Im Mittelpunkt seiner Gedanken scheint mir die Ueberzeugung zu stehen, dass wir mit allen unsern antiseptischen Mitteln den Gonococcus nicht in der Tiefe der entzündeten Schleimhaut treffen können, wo er

sich doch schon sehr bald nach der Invasion eingenistet habe. Aber wie verhält es sich denn mit dieser raschen Tiefenwanderung? Ein Beweis für ihre Allgemeinheit und Regelmässigkeit ist noch nicht erbracht. Sie ist angenommen worden, um die manchfachen Misserfolge unserer Antiparasitica zu deuten, um die Thatsache zu erklären, dass trotz häufiger Injektionen von solchen immer wieder Gonococcen im Sekret sich zeigen, namentlich aber im Follikelsekret selbst dann noch in einzelnen Fällen sich finden lassen, wenn sie im Uretheralsekret schon verschwunden sind. Allerdings ist auch durch Impfversuche, die an Moribunden gemacht wurden, bestätigt worden, dass schon nach wenig Tagen Gonococcen in den Tiefen der Morgagnischen Lakunen und in dem sie umgebenden Bindegewebe sind, aber gerade diesen Versuchen möchte ich wenig Wert beimessen, da sie am gänzlich geschwächten und widerstandslosen Organismus gemacht worden sind. Würde die Tiefenwanderung regelmässig schon in den ersten Tagen nach der Infektion erfolgen, so liesse es sich nicht wohl verstehen, wie doch immerhin zahlreiche und verhältnismässig rasche Heilungen beobachtet wurden im Anschluss an die Injektion baktericider Mittel. Sie wirkten, obgleich sie keineswegs immer sehr früh zur Anwendung kamen und obgleich ihnen keine ausserordentliche Fernwirkung zugeschrieben werden kann, ebensowenig eine Vermehrung der Eitersekretion, wodurch man sich etwa nach Finger diese Erfolge erklären könnte. Die Häufigkeit einer frühzeitigen Tieferwanderung soll damit nicht geleugnet werden, aber daraus, dass sie vorhanden ist, folgt nichts, was gegen die Antiparasitica als solche spräche,

sondern nur, dass wir denjenigen Injektionsmitteln den Vorzug geben müssen, die möglichst frühzeitig benützt werden können und möglichst tief in das Gewebe eindringen. Ein stichhaltiger Grund gegen die lokale Behandlung der akuten Urethritis lässt sich in diesem Einwand Fingers also nicht finden. Auch seine übrigen oben angeführten Sätze beweisen nichts gegen dieselbe. Der schädigende Einfluss der Antiseptica macht sich ja, wie Finger selbst zugibt, nur geltend bei einzelnen, namentlich den älteren. Dieser Vorwurf trifft daher nicht die Methode, ebensowenig der andere, dass man über dem Gonococcus die Gonorrhoe, den Symptomkomplex derselben, ausser Acht lasse. So sehr dies von manchen Aerzten geschehen mag, die einen Tripper als geheilt ansehen, wenn sie einen oder zwei Tage keine Gonococcen mehr im Sekret finden, so wenig ist doch für eine oberflächliche Behandlung die antibakterielle Richtung an und für sich verantwortlich zu machen.

Ich komme zum letzten Punkt der Ausführungen Fingers, zu der Behauptung, die Waffen der Natur, die Entzündung, die Eiterung, seien hinreichend genug, um den Gonococcus aus seinem Paradiese zu vertreiben und wir könnten bis jetzt nichts Besseres an ihre Stelle setzen. Gewiss wird der menschliche Organismus schliesslich Sieger über den Eindringling auch ohne Antiparasitica, aber dass diesen Sieg die eitrige Sekretion errungen habe, ist doch schwer einzusehen gerade beim Blick auf den Verlauf eines Trippers. Vergegenwärtigen wir uns kurz das Bild der akuten Urethritis anterior, bei der die in Frage stehenden Verhältnisse am klarsten liegen.

Auf die eingedrungenen Coccen reagiert die Harnröhre zunächst mit Entzündung, und mässiger schleimiger Sekretion. Das Sekret enthält schon ziemlich reichlich Gonococcen. Dasselbe wird nun rasch eitrig, vermehrt sich, und enthält massenhaft Gonococcen. So bleibt es, bis in der 3. Woche nach der Infektion die Acme überschritten ist. Von da an wird der Eiter dünner, mässiger und die Gonococcen nehmen an Zahl ab. Ende der 5. oder 6. Woche hört dann in günstigen, nicht komplizierten, Fällen der Prozess auf.

Wenn die sero- und leukotaktische Wirkung der Genococcen so gross ist, und der Eiterstrom so grossen Effekt hat, wie Finger glaubt, warum können sich denn die Parasiten so ungehindert vermehren, warum finden sich während der Zeit der profusen Sekretion Tag für Tag neue Massen vor? Wenn so lange die Eiterung keinen sichtbaren Erfolg hat, kann man sie doch kaum als ausreichend zur Heilung betrachten. Ferner macht Jadassohn, der sich im Archiv für Dermatologie und Syphilis 1895, Bd. XXXII, mit Finger auseinandersetzt, darauf aufmerksam, das, wenn die Eiterung den Prozess beendigt, besonders akut einsetzende Gonorrhoeen auch besonders rasch heilen müssten. Das sei aber nicht der Fall. Finger kommt auch selbst mit seiner Theorie in Widerspruch. Denn die Besprechung der einzelnen Antiparasitica gibt er dem Ichthyol und Argonin zu, was allen anderen bestritten wird, nämlich in mildern Fällen von Gonorrhoe gleich anfangs in Anwendung kommen zu dürfen, und zwar mit der Begründung, diese zwei würden neben ihrer gonococcenvermindernden Wirkung auch die Acuität der Urethritis wesentlich herabsetzen und die Sekretion

vermindern. Sollte er sie nicht gerade deshalb, weil sie Eiterung und Entzündung abschwächen, weil sie also den Waffen der Natur in die Arme fallen, mit den andern verwerfen?

Finger scheint freilich, bewogen durch eigene und anderer Erfahrungen mit den jüngsten Injektionsmitteln, dem Argonin und Protargol, seine bisherige unbedingt ablehnende Haltung gegen jedes Antigonorrhoicum allmählich aufgegeben zu haben und bei der Diskussion über das Protargot in der Berliner medizinischen Gesellschaft (klinische Wochenschrift No. 14, 1898) führt Frank aus einer noch unter der Presse befindlichen Schrift Fingers folgende Worte an: Hatten wir ursprünglich den Satz aufgestellt, die lokale Behandlung der akuten Gonorrhoe mit Adstringentien und antiseptischen Adstringentien sei im Beginn und im akuten Stadium frischer Blennorrhoe kontraindiziert, so haben wir den reinen Antisepticis gegenüber keine Veranlassung, diesen Standpunkt aufrecht zu erhalten, im Gegenteil: diesen gegenüber heist es: je früher, je besser. Aber, so lang Finger den Waffen der Natur die erwähnte Bedeutung beimisst, ist doch konsequenterweise für die Antiseptica in der Therapie der Urethritis kein rechter Platz zu finden. Sie sind so gut wie überflüssig, wenn die natürliche Heilung so prompt und günstig verläuft, wie Finger es darstellt. Aber thut sie das überhaupt? Sie ist doch immerhin eine verhältnismässig langsame, oft auch durch Komplikationen verzögerte, und gerade diese Langsamkeit ist ein wirklicher Nachteil. Derselbe ist um so höher anzuschlagen, je mehr wir erkennen, dass die Gonococcen sich häufig nicht an den Sexualorganen genügen lassen,

sondern in die Blutbahn wandern und Metastasen bedenklichster Art, ja geradezu Allgemeininfektionen machen können. Die Gefahr solcher Komplikationen steigt begreiflicherweise mit dem langen Aufenthalt der Infektionserreger in der Harnröhre. Schäffer hält sogar dieses Moment für wichtig genug, um zu erklären, die Indikation zur schnellen Entfernung der Gonococcen sei gegeben, „selbst wenn wir eine Steigerung der Entzündungserscheinungen, eine scheinbare Verschlimmerung hervorrufen sollten.“ (Münchener med. Wochenschrift 1895, No. 28.) Mag dies auch etwas gewagt erscheinen, klar ist jedenfalls, dass es von grosser Wichtigkeit wäre, Antiparastica gegen die Urheber der Gonorrhoe von Anfang an verwenden zu können. Die Natur beseitigt sie, aber langsamer, als wir es wünschen müssen. Steht nun die Notwendigkeit direkt antibakteriellen Vorgehens fest, so fragt sich's, welches die besten Mittel zur Erreichung des Ziels, zur Heilung, sind.

Theoretisch ist die Beantwortung dieser Frage leicht. Diejenigen Mittel sind die besten, die am schnellsten die Gonococcen töten. Leider aber haben wir es nicht mit den Gonococcen im Reagensglas und im bakteriologischen Laboratorium zu thun, sondern mit denen in der Harnröhre. Wir müssen also diese und ihr Verhalten zu den injizierten Stoffen auch berücksichtigen und können nur solche Stoffe verwerten, welche die Schleimhaut nicht verletzen, die Entzündung nicht steigern. Diese Erkenntnis war der Grund, warum man seit mehreren Jahren angestrengt nach einem Ersatz für das Argentrum nitricum suchte, das von Neissen sehr empfohlen wurde und in Lösungen

von 1 : 4000 — 1 : 2000 angewandt wird. Steht es nun auch nicht mehr in dem schlechten Rufe, in den es um die Mitte unseres Jahrhunderts durch Ricords Abortivmethode gekommen ist, bei welcher es in einer Konzentration von 1 : 30 injiziert wurde, so ist es doch bei Arzt und Patient berüchtigt wegen seiner, die Urethra reizenden Eigenschaft. Dieselbe kommt auch dem Sublimat zu, und macht es, wie das Silbernitrat, untauglich zum Gebrauch im akuten Stadium der Erkrankung trotz seiner grossen antiseptischen Wirkung.

Das Antiparasiticum, welches nicht reizt, hat den Vorteil, dass es schon frühzeitig, beim ersten Auftreten von Erscheinungen, in Thätigkeit treten kann. Dies ist ein nicht zu unterschätzender Gewinn. Je früher ein Mittel in den Kampf eingreift, desto schwächer ist noch die Stellung des Feindes, desto geringer sein Heer, desto weniger weit ist er vorgedrungen. Da aber der Beginn der Behandlung nicht allein vom Mittel, sondern vielmehr vom Patienten abhängt, und dieser selten so früh erscheint, dass wir annehmen könnten, die Gonococcen seien erst in den obersten Schichten der Schleimhaut, so rechnet man zu den Merkmalen eines guten Antigonorrhoicum auch dies, dass es in die Tiefe wirke, sich nicht schon auf der Oberfläche verbrauche durch Bildung unlöslicher Verbindungen mit den Salzen und Eiweissstoffen des Epithels oder des Eiters.

Während über die besprochenen Punkte die Freunde einer antibakteriellen Therapie einig sind, ist dies nicht der Fall in der Frage, ob ein Antigonorrhoicum auch adstringierend wirken dürfe, also sekretionshemmend und entzündungswidrig. Wer in den Leukocyten einen

günstigen Boden für die Gonococcen erblickt, wird die Emigration weisser Blutkörperchen zu vermindern suchen und mit Chotzen (Archiv für Dermatol. und Syphilis, Bd. XXXI., 1895) erklären: nur ein adstringierendes Antigonorrhoicum ist dasjenige Mittel, welches allen Anforderungen genügt. Wer dagegen der Eiterung eine, die Heilung zwar nicht bewirkende, aber doch begünstigende Rolle zuweist, wird gegen ein Adstringens sein, wenigstens so lange, als noch Gonococcen zu finden sind. Da wir sehen, dass die Eiterkörperchen immerhin eine grosse Masse dieser Bakterien nach aussen transportieren, so wird man eher geneigt sein, die Leukocytenauswanderung nicht durch ein Adstringens zu hindern. Zudem ist die entzündungswidrige Wirkung eines solchen gar nicht nötig, da das Antiparasiticum dadurch, dass es den Entzündungserreger vernichtet, selbst schon die Entzündung beschränkt.

Wenn wir uns jetzt nach denjenigen Mitteln umsehen, welche gegenwärtig als Antigonorrhoica angepriesen werden und nach den gemachten Erfahrungen annähernd unseren Forderungen entsprechen, so zeigt es sich, dass ihre Zahl nicht sehr gross ist; auch ist wohl noch kein sicheres Urteil über sie möglich. Ich führe die bekanntesten und die mit ihnen gemachten Erfahrungen an.

Das Ammonium sulfoichthyolicum, Ichtyol genannt, ist 1892 von Jadassohn warm empfohlen worden und hat sich rasch eingebürgert, da es in wirksamen Lösungen nicht reizt. Doch ist es neuerdings von Jadassohn selbst wieder aufgegeben worden, weil es zu wenig radikal gegen die Gonococcen vorgeht.

Chotzen führte das naphtholsaure Aluminium,

das Alumnol, in die Trippertherapie ein und rühmt sowohl seine baktericide, als namentlich seine adstringierende Fähigkeit. L. Casper und Samter kamen freilich (Berl. klin. Wochenschr. 1893 Nr. 13) zu dem Resultate, dass es keine eigentlichen Vorzüge besitze.

Namentlich in Frankreich, aber auch bei uns vielfach im Gebrauch sind Irrigationen der Harnröhre mit Lösungen von Kalium hypermanganicum. Janet in Paris hat sich das Verdienst um ihre Verbreitung erworben. Die Behandlung soll nur ausnahmsweise länger als 14 Tage dauern, die Gonococcen sollen nach wenig Tagen verschwunden sein. Das letztere konnte aber von Kopp (Münchn. med. Wochenschr. 1895 S. 1155) sowohl, als auch von Bukovsky (Wien. med. Wochenschr. 1896 Nr. 26) nicht bestätigt werden; und Finger schreibt in der Wien. med. Wochenschr. 1896 Nr. 43 über Janets Methode, sie sei schwer durchführbar, nicht absolut verlässlich, nicht immer frei von unangenehmen Zwischenfällen, wie Steigerung der Entzündung, Oedem der Glans und des Präputium, Reizungen der Pars posterior urethrae.

Verhältnismässig sehr gute Resultate berichtete Schäffer in der Münch. med. Wochenschr. 1895 Nr. 28 ff. über ein neues Silbersalz, das Argentamin. Dasselbe soll sehr rasch und vollständig die Gonococcen vernichten und auch genügend in die Tiefe dringen. Aber Schäffer gibt selbst zu und andere haben es bestätigt, dass es besonders in frischen Fällen erheblich reize und schmerze. Es könnte also im akuten Stadium nicht ohne Gefahr angewendet werden.

Ein allem Anschein nach glücklicher Gedanke war es, Verbindungen des in der Tripperbehandlung

bewährten Silbers mit Eiweissstoffen zu versuchen. Zwei derselben, das Argonin und Protargol, haben schon ihren Einzug gehalten und ein drittes, das Largin, steht vor den Thoren.

Ich habe Gelegenheit gehabt, mich eingehender mit dem Argonin zu befassen.

Dasselbe ist bekannt geworden, nachdem Jadassohn im Archiv für Dermatol. und Syphil. Bd. XXXII, 1895 eine Lanze für dasselbe eingelegt hatte. Seither ist das Mittel in verschiedenen Kliniken und Polikliniken geprüft worden und aus mehreren liegen Berichte darüber vor, so aus Posners Poliklinik (cf. Berl. klin. Wochenschrift 1896 Nr. 7), aus Josephs Poliklinik (Deutsche med. Wochenschr. 1896 Nr. 35), aus der dermatologischen Klinik in Krakau (cf. Therapeut. Wochenschr. 1897 Nr. 6).

Sie alle stimmen mit Jadassohn überein im Lobe des Argonin. Dies war Anlass, dass das Argonin auch an der III. med. Abteilung des städtischen Krankenhauses l. d. Isar in München Aufnahme fand. Herr Professor Posselt hat in liebenswürdigster Weise mir gestattet, dasselbe zu prüfen.

Ehe ich auf diese Untersuchungen, die in den Monaten Juni und Juli des Jahres 1897 angestellt wurden, eingehe, führe ich der Vollständigkeit halber das Wichtigste über die chemische Beschaffenheit des Argonin an. Dieselbe ist von Liebrecht in den Therapeut. Monatsheften 1895 eingehend geschildert worden.

Argonin ist eine Verbindung des Caseïn mit Silber und bildet ein weisses Pulver. 15 gr desselben enthalten die gleiche Menge Silbers wie 1 gr Argentum

nitricum. Das Pulver ist in Wasser bei vorsichtigem Erwärmen löslich. Von besonderer Bedeutung ist, dass das Mittel weder mit Kochsalz-, noch mit salzhaltigen Eiweisslösungen Verbindungen eingeht, also keine Niederschläge in diesen Flüssigkeiten bildet. Ebenso verhält es sich, wenn es mit Blutserum vermischt wird. Dadurch unterscheidet das Argonin sich vorteilhaft von dem Argentum nitricium sowohl, als von Argentamin.

Zu meinen Versuchen mit Argonin dienten nur männliche Kranke und zwar nur solche, welche an einer Gonorrhoea anterior, akuta oder chronica litten, diese alle aber ohne jede Ausnahme. Zur Diagnose einer bestehenden Gonorrhoe gelangte ich durch mikroskopische Untersuchung des Urethralsekrets, womöglich auch der Filamente. Eine posterior schloss ich aus mit Hilfe der Zweigläserprobe. Sobald die anterior konstatiert war, wurde mit Argoninbehandlung begonnen, mochte der Prozess akut, oder subakut und chronisch sein.

Nur in zwei Fällen wurde einige Tage gewartet, da beim Eintritt der Patienten in das Krankenhaus starke Schwellung der Glans und entzündliche Paraphimose resp. Phimose bestand.

Die benützten Lösungen waren beim akuten Tripper 2 %ig, beim subakuten und chronischen 2 bis 3 %ig. Ueber 3 % wurde nie hinausgegangen. Die Lösungen waren immer möglichst frisch zubereitet, da dieselben nicht vorrätig zu halten sind. Dreimal im Tage wurde injiziert, jedesmal 2×10 ccm. Die erste Spritze wurde sofort wieder aus der Harnröhre gelassen, die andere 5 Minuten lang darin gehalten

Der Urin musste vor der Injektion entleert werden. Dieselbe machten erfahrene Patienten sich selbst unter Kontrolle vom Wärter oder von mir. Besondere Sorgfalt verwandte ich auf die Untersuchung der mikroskopischen Präparate während der Dauer der Argoninbehandlung. In den meisten Fällen nahm ich täglich Sekret ab, und zwar morgens vor der ersten Injektion. Stets machte ich zwei Präparate und färbte mit Methylenblau. Dieses Färbemittel ist ja, wenn es sich um eine grössere Anzahl von Präparaten handelt, noch immer das zweckmässigste. Die fast tägliche mikroskopische Untersuchung des Sekrets des gleichen Patienten hatte den Wert, dass ich mich noch genau an das mikroskopische Bild des vorhergehenden Tages erinnern, daher die eintretenden Veränderungen der einzelnen aufeinander folgenden Bilder deutlich erkennen konnte. Waren 2—3 Tage lang keine Gonococcen mehr zu finden, so wurde mit Argoninbehandlung aufgehört und wenn die Sekretion nicht verschwunden war, ein Adstringens zu Hilfe gezogen, gewöhnlich das Zincum sozojodolicum. Ausser diesen Mitteln wurden noch Diät und Ruhe verordnet, eventuell kalte Umschläge.

Durch die nähere Beobachtung des Argonin suchte ich zu erforschen:

1. wie wirkt es auf die Gonococcen,
2. wie auf die entzündete Schleimhaut,
3. wie auf die Sekretion?

Es sind die Fragen, die wir an ein zu prüfendes Antigonorrhoicum stets stellen müssen. Eine vierte wichtige Frage, wie tief es wirke, kann natürlich nur ganz indirekt aus klinischen Ergebnissen beantwortet

werden. An 20 Fällen habe ich das Argonin geprüft. 8 derselben waren akut, 12 subakut oder chronisch.

In den akuten Fällen zeigte das Sekret bei dem Eintritt der Patienten zahlreiche Gonococcen, hauptsächlich in den Leukocyten, in der charakteristischen Gruppierung. Ein ganz anderes Aussehen hatte das miskroskopische Präparat dagegen nach 2—3 tägiger Behandlung mit Argonin. Selten war noch ein Häufchen Gonococcen in Leukocyten, die wenigen Ueberbleibsel befanden sich im freien Felde, paarweise zerstreut. Auch diese waren nach weiteren 2—5 Tagen spurlos verschwunden. Nur einmal sah ich, dass es dem Argonin nicht gelang, die Leukocyten von ihren Bewohnern zu befreien, trotzden 7 × 3 Injektionen gemacht waren. Wohl aber waren die Plattenepithelien frei. In den chronischen Fällen waren die Erfolge geringer. Da hier die Gonococcen weniger zahlreich waren, so war auch die Wirkung des Argonin auf sie weniger deutlich. Nach 1—2 Tagen waren die Gonococcen sehr selten. Dabei blieb es aber in etlichen Fällen. Nur bei einem Patienten war die Wirkung der Injektionen frappierend. Die Harnröhre entleerte mässiges, weisslich schleimiges Sekret, in welchem Plattenepithelien und Leukocyten, mehrfach mit Gonococcen gefüllt, sich befanden. Nachdem der Kranke einen Tag injiziert hatte, gelang es mir nicht mehr, Gonococcen zu entdecken, ebensowenig an den folgenden Tagen. Auch als wegen noch bestehenden Ausflusses Zincum sozojodol. injiziert wurde, traten nie mehr Gonococcen auf. Wie verhielt sich nun die Schleimhaut zu dem injizierten Argonin? Eine stärkere Schwellung und Entzündung derselben machte

sich nie bemerkbar. Sowohl im akuten, als chronischen Stadium hatten die Patienten in der Regel überhaupt keine unangenehme Empfindung während und nach der Einspritzung. Einigen verursachte sie ein schwaches Brennen. Auch dieses verschwand nach wenigen Tagen.

Von besonderem Interesse war es, zu sehen, welchen Einfluss Argonin auf die Sekretion hat. Die meisten Antiparasitica sind zugleich Adstringentia, Argonin verhält sich nicht so. Waren die Gonococcen weg, so blieb doch der Ausfluss, wenn er auch, wohl hauptsächlich infolge des Absterbens der Entzündungserreger, rasch geringer wurde. Mit dem Abnehmen der Sekretion verminderten sich die Leucocyten, aber verschwanden während der Argoninbehandlung selten vollständig. Die Desquamation des Epithels wurde durch Argonin so gut wie gar nicht beeinflusst. Wo Sekret noch vorhanden war, gab es noch mehr oder weniger Plattenepithelien. Ebenso war das Drüsensekret in einer Reihe von Fällen im Urin noch zu finden, nachdem schon die Gonococcen fehlten.

Da bei einem Antigonorrhoicum die Frage nahe liegt, wie es sich den andern Bakterien gegenüber verhalte, so habe ich in chronischen Fällen, wo ich bei der ersten Untersuchung des Sekrets ausser den Gonococcen andere Mikroorganismen fand, auch auf diese geachtet, soweit es mir bei der Methylenblaufärbung möglich war. Ich konnte jedoch keine regelmässige Abnahme derselben bemerken.

Endlich ist es von Wert, zu wissen, ob und wie oft während der Argoninbehandlung der entzündliche Prozess auf die hintere Partie der Harnröhre über-

griff, und Komplikationen, wie Cystitis, Prostatitis, Epididymitis auftraten.

Nur ein Patient, der trotz akuter Gonorrhoe und entgegen den ärztlichen Anordnungen fast immer ausserhalb des Bettes anzutreffen war, bekam Gonorrhoea posterior und Epididymitis.

Nach diesen Beobachtungen komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Das Argonin vernichtet die Gonococcen rasch schon in 2—3%igen Lösungen.

2. Nur bei akuter Gonorrhoe hat es diesen Erfolg sicher und vollkommen.

3. Wirkt es ausnahmsweise in einem akuten Falle nicht rasch, so ist von seinem fortgesetzten Gebrauch kein grosser Nutzen zu erhoffen.

4. Es kann in der Regel schon beim Beginn des Trippers angewandt werden, weil es reizlos ist.

5. Es beschränkt die Sekretion nur indirekt, daher müssen bei Fortdauer derselben wirkliche Adstringentia an seine Stelle treten.

6. Da die Thätigkeit des Gonococcus unmöglich gemacht wird durch das Argonin, so beschleunigt und bedingt es die Heilung der Gonorrhoe. Der letzte Punkt bedarf noch einiger Erklärung. Es ist die Frage, was Heilung des Trippers ist. Die Dermatologen sind darüber nicht einig. Joseph sagt in seinem Lehrbuch über die Geschlechtskrankheiten: Eine Heilung nehmen wir dann an, wenn weder im Sekret, noch in den Fäden nach mehrmaliger Untersuchung Gonococcen sich finden. Finger dagegen erklärt in der Wiener mediz. Wochenschrift Nr. 19, 1895: „Keinem Internisten würde es einfallen, einen

Cholerakranken, Pneumoniker, Tuberkulösen, als geheilt, resp. der Behandlung nicht mehr bedürftig zu bezeichnen, wenn der frühere positive Nachweis der Erreger negativ geworden ist". — „Wir haben die Aufgabe, die Gonorrhoe so lange zu behandeln, bis der Symptomenkomplex in seiner Gänze geschwunden ist". Besonderes Gewicht legt er bei Beantwortung der Frage, ob der Prozess abgeschlossen sei, auf das Fehlen von Tripperfäden, welche Leukocyten enthalten.

Man wird in diesem Falle Finger nicht Unrecht geben können. Aus diesem Grunde habe ich das Argonin nicht als eigentliches Heilmittel des Trippers bezeichnet, obwohl es die Gonococcen zum Verschwinden bringt. Aber die notwendigen Bedingungen der Heilung sind gegeben mit der Beseitigung des Infektionserregers.

Ich bin mir wohl bewusst, dass meinen Resultaten über das Argonin keine absolute Beweiskraft zukommen kann. Denn einmal gibt die gebräuchliche Methylenblaufärbung keine unbedingt sicheren Resultate nach neueren Forschungen; sodann ist der Aufenthalt der meisten Patienten im Krankenhause zu kurz, um mit Bestimmtheit sagen zu können, sie seien frei von Gonococcen. Dazu gehört eine längere Zeit der Beobachtung. Endlich ist das von mir mit Argonin behandelte Krankenpersonal nicht gross genug. Immerhin gilt klinisches Material, wenn es sich um Prüfung eines Mittels handelt, für besser, als poliklinisches, da das letztere nicht genau kontrolliert werden kann und die Wirkung eines Medikaments durch unzweckmässiges Verhalten leicht vereitelt. Der Nachteil, der durch die kleine Anzahl von Patienten entsteht, wird

daher wieder einigermassen aufgewogen durch den Vorteil der genauern Beobachtung, den das Krankenhaus bietet.

Wie stimmen nun mit meinen Ergebnissen diejenigen anderer? Seit 2 Jahren haben die Veröffentlichungen über das Argonin nicht aufgehört. Nachdem die eigentümliche chemische Beschaffenheit dieses Silbersalzes bekannt war, hat zuerst R. Meyer dasselbe im Laboratorium Jadassohns experimentell geprüft, und zunächst die Wirkung einer 7,5%igen Argoninlösung auf die Conjunctiva und Urethra von Kaninchen untersucht. Es ergab sich, dass das Argonin „fast völlig reizlos" war; während $^1/_2$%ige Lösungen von Argentamin und Argentum nitricum schon starke Reizerscheinungen machten. Meyer suchte weiter zu erfahren, wie sich Gonococcen in einem mit Argoninlösung getränkten Nährboden von Serumagar verhalten. Es fand sich, dass bei einem Gehalt des Serumagars an Argonin 15 : 10,000 kein Wachstum erfolgte.

Nach der von Schäffer angegebenen Methode untersuchte er, wie rasch Gonococcen durch Argonin getötet werden. In einer Konzentration von 15 : 750, also in 2%ger Lösung, war dies schon nach 1 Minute vollständig geschehen. Endlich zeigte er an entsprechend behandelten Leberstückchen, dass Argonin auch in die Tiefe der Gewebe einzudringen vermöge, da es die Eiweisskörper der Zellen nicht fällt, und deshalb die Oberfläche der Gewebe nicht undurchlässig macht. Von grösserer Bedeutung als diese Experimente sind natürlich die am Kranken gemachten Erfahrungen.

Die ersten wurden von Jadassohn gemacht. Er

kam zu dem Resultat, dass Argonin in kurzer Zeit die Gonococcen vernichte, auch in starker Lösung kaum entzündungserregend sei, daher vorzugsweise zur Behandlung akuter Gonorrhoeen der Urethra anterior und posterior des Mannes, der Urethra und des Uterus der Frau sich eigne. Adstringierende Eigenschaften, sagt er, scheinen demselben zu fehlen. Was speziell die männlichen Gonorrhoeen betrifft, so berichtet Jadassohn über 21 Fälle von Urethritis anterior. 15 derselben wurden definitiv gonococcenfrei und zwar:

9 in der 1. Woche der Behandlung
3 „ „ 2. „ „ „
1 „ „ 3. „ „ „
2 „ „ 4. „ „ „

Auch 5 von den restierenden 6 Fällen verloren in der ersten Woche die Gonococcen, konnten aber nicht genügend lang verfolgt werden.

Im „Ärztlichen Praktiker 1896 Nr. 1“ veröffentlichte Dr. Bender seine Ergebnisse über Argonin. Bei der Mehrzahl seiner Fälle verschwanden die Gonococcen in der 1.—2. Woche. Er schliesst mit den Worten: Die Behandlungszeit bis zum Verschwinden aller Symptome, insbesondere jeden Sekrets, war bei sofortigem Gebrauch des Argonin geringer im Durchschnitt, als bei allen seither verwandten Mitteln.

A. Lewin berichtet aus Posners Poliklinik in Berlin, dass bei den beobachteten 12 Fällen von möglichst frischen Gonorrhoeen in 9 die Gonococcen in 2—6 Tagen während der Argoninbehandlung verschwunden seien, und A. Gutheil aus Josephs Poliklinik, dass dies durchschnittlich nach 8—9 Tagen bei

15 Gonorrhoeen der Fall gewesen sei. Zur wirklichen Heilung waren nach Gutheil noch durchschnittlich 21 Tage nötig.

Die günstigsten Mitteilungen über das Präparat stammen aus Krakau von Dr. Zydlowicz. Bei akuter Urethritis waren abgesehen von einem Patienten, in 3—13 Tagen keine Gonococcen mehr vorhanden, bei chronischer nach 7 Tagen, in den subakuten Fällen dagegen binnen 8—17 Tagen. Zydlowicz schliesst seine Abhandlung mit den Worten: auf Grund der klinischen Untersuchungen betrachten wir das Argonin als das beste der bisher angewendeten antigonorrhoischen Mittel.

Dr. Niessen endlich schreibt in der Münchener medizinischen Wochenschrift Nr. 12, 1898 über das Argonin, welches er am Garnisonslazaret München erprobte, dass Argonin eines der empfehlenswertesten Ersatzmittel für das Argentum nitricum sei.

Man sieht aus den angeführten Referaten, dass die klinischen Erfahrungen vollkommen den Erwartungen entsprechen, welche man nach den experimentellen Forschungen hegen durfte. Die gonococcentötende Thätigkeit des Argonin neben und trotz seiner Reizlosigkeit ist das Charakteristische an demselben und ist allgemein anerkannt worden. Die wenigen Fälle, in welchen das Argonin trotz längerer Anwendung keinen nennenswerten Erfolg hatte, vermögen nicht die Regel umzustossen. Selbst Finger, welcher den Antiparasiticis, wie ich früher erwähnte, mit Misstrauen gegenübersteht, kann nicht umhin, bei der Besprechung des Argonin in der Wiener medizinischen Wochenschrift 1896, Nr. 46 zu gestehen, dass es meist

gut vertragen werde und die Gonococcenmenge vermindere, indem es die an der Oberfläche haftenden Gonococcen vernichte, deren entzündungserregende Wirkung aufhebe. Mehr gibt er allerdings nicht zu, an eine Fernwirkung, an eine vollständige Vernichtung der Gonococcen durch das Argonin glaubt er nicht. Ganz folgerichtig sagt er deshalb, dass eine Abkürzung der Krankheitsdauer durch das Mittel nicht bedingt werde. Somit hat doch das Argonin für Finger einen thatsächlichen Wert nicht.

Finger steht, so viel ich sehe, allein gegen eine ganze Anzahl von Beobachtern, wenn er dem Argonin nur den Ruhm lässt, die Gonococcen zu vermindern. Die Erfahrung der andern ist, dass es dieselben zum Verschwinden bringt, zum Verschwinden aus Sekret und Faden. Auch das hat sich mehrfach gezeigt, was a priori anzunehmen war, dass nach Vernichtung der Gonococcen der entzündliche Prozess zurückgehe und rascher zur Heilung komme. Dass die Sekretion nicht sofort mit der Entfernung der Gonococcen aufhört, ist allgemein beobachtet. Dies ist aber nicht etwa ein Zeichen davon, dass doch noch irgendwo Entzündungserreger sind, sondern nur davon, dass das während der Anwesenheit des Gonococcus stark gereizte Gewebe noch nicht zu seiner Ruhe gekommen ist. Als einen Mangel, der dem Argonin anhafte, kann man das Fehlen der sekretionsbeschränkenden Fähigkeit jedenfalls nicht ansehen. Wir haben andere Mittel zur Genüge, welche wirksame Adstringentia sind.

Noch eine Frage ist zu beantworten, ob nämlich dem Argonin eine einzigartige Bedeutung zukomme unter den Antigonorrhoicis der Neuzeit, oder ob es

die betonten Vorzüge mit mehreren andern teile.

Das dem Argonin verwandte Argentamin hat nach Schäffers Angaben in der von ihm angewandten Konzentration 1 : 5000—1 : 500 die Gonococcen durchschnittlich nach 6—8tägiger Behandlung beseitigt, mehreremale schon nach 3 Tagen, selten erst nach 14. Dabei war die Reizwirkung meist erheblich.

Ueber das Alumnol hat Chotzén statistische Daten publiziert. Eine 1— 2%ige Alumnolösung machte 63 von 90 Fällen binnen 2—8 Tagen gonococcenfrei bei Urethritis gonorrh. anter. Aehnlich war es bei Gonorrhoea antr. et poster. Janet sah die Gonococcen durch seine Kaliumpermanganatspülungen, 1:4000—1:1000, schon nach 3—5 Tagen schwinden.

Von Protargol konnte Brenario berichten, dass es in 10—14 Tagen die Urethra von Gonococcen vollständig reinige (Therapeut. Beilage der deutschen medizinischen Wochenschrift, Nr. XI, 1897).

Vergleichen wir diese Angaben mit den baktericiden Leistungen des Argonin selbst, so bemerken wir, dass alle diese Mittel, was die Raschheit der Gonococcenvertilgung anbelangt, einander ziemlich gleich zu stehen scheinen.

Wir besitzen also in Argentamin, Alumnol, Kal. hypermang., Protargol Mittel, denen das Argonin an bakterieider Kraft nicht überlegen ist. An Reizlosigkeit aber übertrifft das letztere jedenfalls bei weitem das Argentamin und Kalium hypermang. Sie ist es, welche das Argonin auszeichnet und besonders zur Bekämpfung des akuten Trippers befähigt. Dass es auch gute prophylaktische Dienste zu leisten vermag, erscheint in Anbetracht seiner Vorzüge nicht zweifelhaft

Ich schliesse mit den Worten Jadassohns, die, wie ich glaube, das richtige Mass halten: Das Argonin soll und wird die andern wirklich antigonorrhoisch wirkenden Mittel aus der Therapie nicht verdrängen: aber es wird wegen seiner besonderen Eigenschaften gewiss Verwendung finden können.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Posselt für die Erlaubnis zur Ausführung meiner Versuche in seiner Klinik, sowie Herrn Assistenzarzt Dr. Jesionek für die Anregung zu dieser Arbeit und vielfache Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Benützte Litteratur.

Archiv für Dermatologie und Syphilis.
Münchener medicin. Wochenschrift.
Berliner klin. Wochenschrift.
Wiener medicin. Wochenschrift.
Deutsche medicin. Wochenschrift.
Therapeut. Wochenschrift.
Schmidts Jahrbücher.
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.
Finger, E., Die Blennorrhoe der Sexualorgane. 1893.
Finger, E., Die Syphilis und die venerischen Krankh. 1895.
Joseph, M., Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1896.
Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Herausgegeben von v. Ziemssen.
Zeissl, Lehrbuch der Syphil. u. der örtl. venerischen Krankheiten. 1888.